

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Otorrinolaringologia e Ehlers-Danlos: Caso-clínico**

Ricardo Filipe Gaspar Carnevale



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Otorrinolaringologia e Ehlers-Danlos: Caso-clínico**

Ricardo Filipe Gaspar Carnevale

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

---

**Abril'2019**

## **Resumo**

A Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) corresponde a um conjunto de entidades patológicas hereditárias com alterações ao nível do tecido conjuntivo. Os 13 subtipos definidos apresentam em comum, na maioria dos casos, hipermobilidade articular, hiperelasticidade da pele e fragilidade tecidual. Contudo, todos eles apresentam entre si uma grande variabilidade sintomática e diferentes graus de gravidade, o que explica o seu difícil diagnóstico clínico e razão pela qual se considera ser uma doença subdiagnosticada. Nesse contexto, este trabalho apresenta um caso clínico de uma doente com provável EDS hipermóvel (hEDS), cujas principais manifestações do caso são disfagia, roncopatia, hipermobilidade articular e hiperelasticidade cutânea. Do estudo otorrinolaringológico realizado foi identificado um alongamento da úvula como possível causa dessa disfagia e foi colocada a hipótese de existirem concomitantemente alterações funcionais da faringe, a confirmar posteriormente num estudo de deglutição. Estudos genéticos realizados revelaram a presença de uma mutação heterozigótica do gene *TNXB*, estando esta associada à hEDS, de acordo com alguns estudos. A junção dos dados clínicos e do estudo genético levou à consideração deste diagnóstico, apesar da presença de sintomas pouco comuns. Esta apresentação atípica com disfagia e roncopatia serve para demonstrar a necessidade de se considerar a EDS como uma doença com manifestação clínica variável e com um impacto mais importante do que se suspeita, incluindo em áreas normalmente não associadas à EDS como a da otorrinolaringologia. Partindo desta apresentação clínica foi preciso delinear uma terapia, mas as opções terapêuticas existentes ainda são limitadas e geralmente dirigidas apenas ao tratamento sintomático, sendo necessário adaptá-las a cada situação. Neste caso foi considerado iniciar terapêutica reabilitativa com terapia da fala e da deglutição, intervenção cirúrgica ou ambas para tratar a disfagia, tendo a roncopatia sido mais facilmente controlada com tiras nasais.

**Palavras-Chave:** Síndrome Ehlers-Danlos; Disfagia; Otorrinolaringologia

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML**

## **Abstract**

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) consists in a set of hereditary pathological entities defined by alterations of the connective tissue. All 13 defined subtypes have in common, in most cases, joint hypermobility, hyperelasticity of the skin and tissue fragility. Despite this, they all present a great symptomatic variability and different degrees of severity, which explains why it is difficult to diagnose and why it is considered to be an underdiagnosed disease. In this context, this paper presents the clinical case of a patient with probable hypermobile EDS (hEDS) diagnosis, in which her main symptoms are dysphagia, snoring, joint hypermobility and cutaneous hyperelasticity. The otorhinolaryngological observation identified a long uvula as a possible cause of this dysphagia and it was hypothesized that there were concomitant functional alterations of the pharynx that need to be confirmed in a deglutition study. Genetic studies have revealed the presence of a heterozygous mutation of the TNXB gene which is associated with hEDS, according to some studies. The combination of the clinical data and the results of the genetic study led to the consideration of this diagnosis despite the presence of uncommon symptoms. This atypical presentation with dysphagia and snoring serves to demonstrate the need to consider EDS as a disease with a variable clinical presentation and with a more significant impact than we realize, including in areas not normally associated with EDS such as otorhinolaryngology. For this case it was necessary to delineate a therapy but the existing therapeutic options are still limited and are generally only meant for symptomatic treatment. That makes it necessary to adapt them to each situation. In this case, rehabilitation therapy with speech and deglutition therapy, surgical intervention or both were considered for treatment of the dysphagia, while the snoring was more easily controlled with the use of nasal strips.

**Keywords:** Ehlers-Danlos Syndrome; Dysphagia; Otorhinolaryngology

## Índice

<b>Introdução.....</b>	<b>6</b>
<b>Caso Clínico.....</b>	<b>8</b>
<b>Discussão.....</b>	<b>11</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>19</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>20</b>

## Introdução

Quando se menciona a síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) referimo-nos a uma série de entidades e subtipos que têm em comum a sua heritabilidade (podendo ser autossómica dominante ou recessiva) e a disfunção do tecido conjuntivo, com consequente hipermobilidade articular, hiperelasticidade cutânea e fragilidade tecidual, sendo estas as três principais características desta síndrome. Contudo, a restante clínica e a fisiopatologia não é necessariamente igual entre os vários subtipos de EDS. Esta apresenta uma prevalência de 1 em cada 5000 pessoas, um valor suficientemente elevado para justificar uma maior atenção por parte dos profissionais de saúde, especialmente se considerarmos que é colocada a possibilidade de existirem muitos portadores de doença não diagnosticados, principalmente nos que apresentam uma versão ligeira da doença (como é geralmente o caso do subtipo hipermóvel de EDS). (1, 2)

A classificação mais recente da EDS, a Classificação Internacional de 2017, define 13 subtipos, sendo nesta classificação que esta revisão e apresentação de caso clínico se baseia (3). Classificações prévias dividiam a síndrome em menos subtipos e o diagnóstico era essencialmente clínico. A mais recente permite, numa primeira abordagem, diagnosticar com base em critérios clínicos e posteriormente confirmar o mesmo com base em estudos genéticos. Estes estudos tornam-se essenciais para permitir o diagnóstico diferencial entre os diferentes subtipos e outras patologias com disfunção do tecido conjuntivo, como a síndrome de Marfan e a de Loeys-Dietz. (4)

A existência de mais do que um gene responsável pelos diversos subtipos da EDS faz com que existam grandes diferenças em termos clínicos. Em alguns subtipos, como na EDS clássica e EDS vascular, temos alterações dos vários tipos de colagénio, e noutros temos alterações de proteínas necessárias na estruturação do colagénio e matrizes extracelulares (4). O único subtipo que ainda não foi associado a nenhuma mutação é a EDS hipermóvel, a menos severa e a mais comum (2). Todos estes genes têm em comum funções necessárias para a estruturação tecidual mas apresentam uma expressão diferente em tecidos diferentes. Isso explica, por exemplo, a presença de lesões vasculares na EDS vascular/tipo IV associadas à mutação do colagénio tipo III, mas presentes de forma menos prevalente nos outros subtipos (5). Contudo, ainda que haja esta distinção na forma de apresentação de cada subtipo, a síndrome não deixa de se apresentar como uma doença sistémica, com afeção de mais tecidos que aqueles que

tipicamente caracterizam um dado subtipo (por exemplo, na EDS vascular também podem surgir lesões intestinais e uterinas, para além da típica lesão vascular). (3,5)

Ao abordarmos a EDS na perspectiva de otorrinolaringologia encontramos aspetos da doença muito menos típicos. O diagnóstico de qualquer subtipo de EDS é independente da existência de manifestações relacionados com essa área; contudo, ainda que não possamos estabelecer correlações directas com nenhum subtipo em particular, existe de facto uma relação entre a EDS e Otorrinolaringologia. Existe uma série de sintomas e sinais, com afeção da audição e das vias superiores (particularmente da faringe e laringe) que se encontram presentes nesta síndrome. No Reino Unido, numa sondagem de 327 doentes com o diagnóstico de EDS, 127 (39%) apresentavam disfagia e 89 (27%) apresentavam disfonia (6). Noutra sondagem entre 1830 doentes com EDS, 521 (29%) apresentavam disfagia funcional e 41 (2,2%) tinham *globus* faríngeo (7). Num estudo realizado com comparação e estudo estatístico entre um grupo de doentes com EDS do tipo hipermóvel e um grupo de controlo verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a disfagia funcional e este subtipo de EDS, com um *P-value* de 0,01 (8). Outros dois estudos, já numa perspectiva diferente, abordaram a relação entre EDS e a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), assumindo haver a possibilidade de que a fraqueza estrutural, nomeadamente a nível das cartilagens e ligamentos da faringe e laringe, juntamente com deformações estruturais, possam ser a causa da diminuição do fluxo de ar. Num dos estudos com 100 doentes com EDS verificou-se que 32 apresentavam o diagnóstico de SAOS e noutro foram estudados 34 doentes com EDS com a mesma patologia (9, 10). É preciso considerar que nenhum destes estudos permite tirar uma conclusão clara, apesar de se observar uma tendência. Isto pode-se dever em grande parte ao subdiagnóstico da EDS, que não permite assim englobar um número de doentes suficientemente vasto para tirar conclusões, ou pela possibilidade de existir uma baixa prevalência de sintomatologia otorrinolaringológica nesta síndrome. Independentemente disso, existem também casos pouco típicos, mas representativos da importância em se considerar a componente de otorrinolaringologia nesta síndrome. Apesar de existirem poucos casos relatados, entre eles existem publicados, por exemplo, três casos de deiscência superior bilateral dos canais semicirculares, associados aos defeitos musculoesqueléticos muitas vezes presentes na EDS, e um caso de hipermobilidade da laringe com episódios de apneia súbita (11, 12, 13). O que estes estudos nos indicam é a possibilidade de haver uma relação mais importante do que é relatada entre a EDS e o conjunto de órgãos estudados pela

Otorrinolaringologia. Nessa perspetiva apresento um outro *case-report* de um caso de EDS com uma sintomatologia atípica mas significativa e exemplificadora do que foi anteriormente abordado.

### **Caso Clínico**

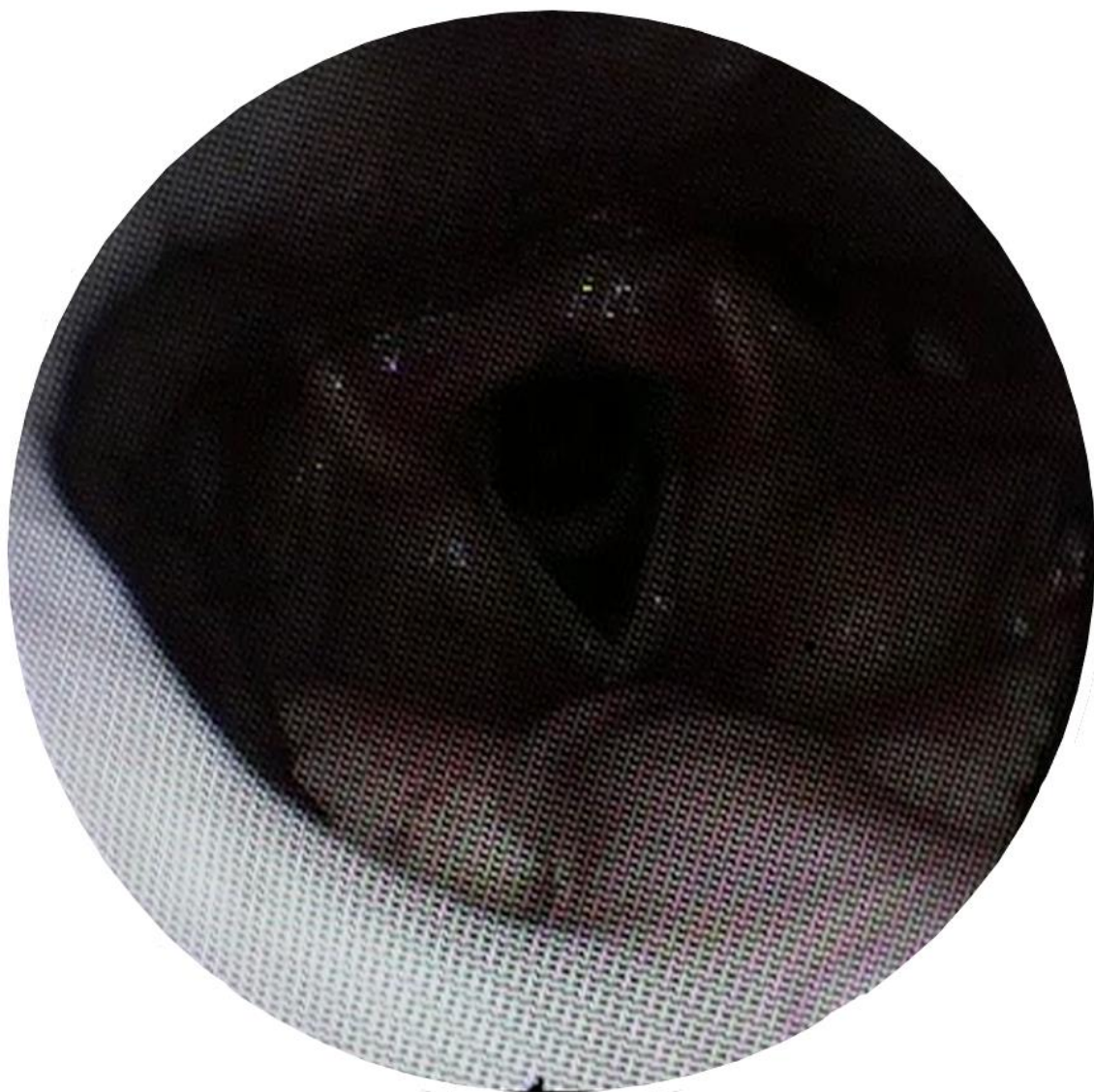
É apresentado o caso de uma doente de 46 anos, com antecedentes familiares irrelevantes e sem quaisquer doenças ou sintomatologia correspondentes a EDS. O historial da doente começa com o diagnóstico de miopia aos 11 anos, com avanço progressivo e acentuado ao longo dos anos, sem ocorrer estabilização da doença. Aos 35 anos foi diagnosticada com cataratas, novamente com agravamento progressivo até aos 39 anos. Nessa altura, após uma avaliação por oftalmologia, foram identificadas outras alterações oculares, nomeadamente hemorragias retinianas, neovascularização e zonas avasculares sem causa aparente. Em 2013 foi operada às cataratas com colocação de lentes intra-oculares, tendo desenvolvido glaucoma pouco tempo depois, por causa desconhecida, sendo presentemente medicada com Tafluprost e Dorzolamida.

Aproximadamente pela mesma altura em que as queixas oculares se agravaram, a doente e, segundo o seu relato, as pessoas com quem convivia, notaram um envelhecimento cutâneo aparentemente excessivo, com alterações cutâneas que não se restringiram somente à cabeça, apresentando uma pele com uma textura “aveludada” (*sic*) e elasticidade aumentada.

Em 2016 a doente relatou o aparecimento de sintomas ao longo de alguns meses, com roncopia, ligeira diminuição do fluxo aéreo nasal, disfagia alta e progressiva, essencialmente para sólidos (obrigando a mesma a se alimentar mais lentamente), e *globus* faríngeo. Nessa altura dirigiu-se ao Hospital de Santa Maria (HSM) em Lisboa para ser observada pela Otorrinolaringologia. Numa primeira abordagem, à observação oral e das fossas nasais, não foram identificadas alterações estruturais, nomeadamente a presença de massas ou lesões que justificassem os sintomas. O passo seguinte foi a observação faríngea e laríngea por endoscopia e laringoscopia, tendo-se observado uma úvula comprida que alcançava a porção superior da epiglote. Com alguns movimentos, nomeadamente deglutição, esta conseguia alcançar a epiglote e a base da língua, situação esta percebida pela doente. Novamente, não foram visualizadas outras alterações estruturais, sinais inflamatórios, parésias, alterações do movimento das estruturas laríngeas ou outras causas para a disfagia.







**Fig.1** Duas imagens retiradas da gravação da laringoscopia. Na imagem de cima é possível visualizar a epiglote e as restantes estruturas laríngeas num estado de repouso. Na imagem de baixo, a úvula entra em contacto com a epiglote durante a deglutição. Com esse movimento a doente foi capaz de mudar a úvula de uma posição para outra.

Pela presença destas alterações, e as previamente referidas, a doente foi referenciada para a Consulta de Doenças Raras do HSM em 2017, tendo sido identificada posteriormente a presença concomitante de mobilidade articular aumentada, nomeadamente dos dedos da mão e do cotovelo, e confirmou-se que, de facto, havia um aumento da elasticidade e alteração da textura dos tecidos cutâneos. Neste contexto foi proposto o diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos, tendo sido realizados estudos

genéticos de regiões codificantes e junção exão-intrão dos seguintes genes: ADAMTS2, B3GALT6, B4GALT7, CHST14, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, DSE, FKBP14, PLOD1, SLC39A13, TNXB, ZNF469 e PRDM5. O resultado do estudo identificou uma mutação do gene TNXB, no exão 219, c.773G>T, p.(Arg258Leu), com heterozigotia. Pela possibilidade de coexistência de alterações vasculares e esqueléticas, presentes em muitas patologias do tecido conjuntivo, foram ainda realizadas uma angio-RM Craniana, TC crânio-encefálica e TC tóraco-abdómino-pélvica, que não identificaram alterações. No seguimento deste diagnóstico, em 2018 a doente foi referenciada para iniciar terapia da fala com o objetivo de melhorar a deglutição e diminuir a sintomatologia disfágica.

À minha observação, em 2018, a doente apresentava um aspeto envelhecido com enrugamento da face e idade aparente de aproximadamente 60 anos. Também estava presente uma mobilidade articular aumentada, tendo-me baseado na *Beighton Scoring System*, com uma pontuação de 6 em 9 (2 pontos na avaliação do 5º dedo, 2 no polegar e 2 no cotovelo) e elasticidade aumentada da pele, avaliada na face anterior do antebraço. Não apresentava fragilidade tecidual nem cicatrização anormal (3, 14).

Pelo diagnóstico provável de EDS, a doente tem sido medicada com magnésio e vitaminas do complexo B. No momento da recolha desta história clínica a doente ainda não tinha realizado nenhum tratamento para a disfagia, tendo-lhe sido apenas aconselhado o uso de tiras nasais no contexto da roncopia, com franca melhoria, segundo esta.

## **Discussão**

O caso anteriormente apresentado é particular em diversos aspetos: em primeiro lugar, é difícil definir quais as alterações que estão relacionadas com a síndrome e quais se devem a outras patologias distintas. Um exemplo claro disto corresponde à miopia e glaucoma, pois são patologias frequentes na população em geral mas também se podem dever à EDS. Esta correlação é significativa o suficiente para se considerarem como critérios, ainda que minor, de alguns subtipos de EDS (3, 15). Isto leva-nos a ponderar que esta síndrome talvez tenha começado com estas alterações oculares, ainda que seja preciso admitir a possibilidade de que as alterações presentes na fundoscopia possam não se dever à síndrome. De um ponto de vista teórico, a EDS apresenta-se como uma patologia do colagénio (e de outros fatores relacionados com estabilidade do tecido

conjuntivo), o que muitas vezes se associa a instabilidade da estrutura vascular, pelo que não é improvável que se identifiquem alterações vasculares retinianas. Contudo, as alterações hemorrágicas e retinianas, apesar de referidas na literatura médica, surgem com menor prevalência (16, 17). Ainda assim, a doente apresentava de facto outra sintomatologia característica de EDS, nomeadamente a hiperelasticidade da pele e hipermobilidade articular; por outro lado, a apresentação clássica da EDS incluiria ainda fragilidade tecidual, o que não se verificou neste caso. Este facto pode diminuir a nossa certeza diagnóstica mas não a descarta, podendo ser este caso apenas uma apresentação mais ligeira de EDS, como se verifica habitualmente, por exemplo, no subtipo hipermóvel.

Em relação à sintomatologia otorrinolaringológica (a roncopatia e disfagia): como foi já referido, a existência de poucos casos diagnosticados dificulta o estudo da associação destes sintomas com EDS, mas os estudos realizados apresentam populações com EDS que apresentam de facto estes dois problemas e, pelo menos de um ponto de vista teórico, parece haver uma associação entre ambos. Partindo desse pressuposto, e atendendo que, por enquanto, não se verificou haver outra doença que explicasse a disfagia e a roncopatia, neste caso particular, podemos assumir a possibilidade de existir uma relação de causa-efeito. Nos estudos referidos previamente sobre a SAOS verificou-se haver em muitos dos doentes estudados uma resistência aumentada do fluxo de ar pelas vias nasais, principalmente pela presença de alterações estruturais da face (9, 10). De facto, pequenas alterações estruturais da cartilagem e pele nasais podem ser suficientemente importantes para justificar parte desta sintomatologia. Esta situação particular pode corresponder ao que se verificou nesta doente a propósito da roncopatia e ligeira dificuldade respiratória nasal. Em relação à disfagia desta doente, esta também pode ser uma complicação da EDS. Por um lado, foi verificado que a doente apresentava um alongamento da úvula (uma possível consequência das habituais alterações do tecido conjuntivo nesta síndrome), que não só era causa de perturbação para a doente como poderá ser, em parte, a causa da disfagia. Por outro, pode existir uma disfunção da deglutição causada por alterações estruturais da musculatura e da parede faríngea, ocorrendo uma disfagia funcional, tal como fora já antes verificado numa percentagem razoável de doentes com EDS (6, 7, 8).

Apesar da situação clínica apontar para o diagnóstico de EDS, este deve ser sempre confirmado por estudos genéticos. Neste caso foram estudados os genes responsáveis por todos os subtipos exceto o subtipo V, visto que não há nenhum gene conhecido a

este associado, e os subtipos XI, XII e XIII, pois a clínica não correspondia. Nestes estudos apenas uma mutação foi identificada no gene *TNXB*, no exão 219, c.773G>T, p.(Arg258Leu), correspondendo a uma alteração de significado desconhecido e tornando assim difícil a correlação direta com o caso apresentado. Mesmo que suspeitemos que esta mutação seja suficiente para causar doença, tal como as outras mutações no mesmo gene que levam ao aparecimento de EDS tipo II, a doente apresenta heterozigotia, e a EDS tipo II é uma doença autossómica recessiva. Até pela apresentação clínica a doente apenas cumpre 2 dos 3 critérios major necessários para o diagnóstico deste subtipo (hiperelasticidade da pele e hipermobilidade articular, não apresentando fragilidade tecidular) e não apresenta nenhum dos critérios minor (como deformidade do pé, edema dos membros inferiores, fraqueza muscular, polineuropatia, atrofia muscular das mãos ou pés, deformidades da mão ou prolapso vaginal, uterino ou rectal). Isto leva-nos, à partida, a dispensar a EDS tipo II como sendo um provável diagnóstico, tal como os outros subtipos, pela ausência de mutações nos genes a estes associados. Dos subtipos não testados, nenhum se enquadra na clínica (o subtipo XI associa-se a contractura muscular congénita, o XII a hipotonia ou atrofia muscular e o XIII a alterações dentárias com periodontite ou alterações gengivais).

Após descartar as outras hipóteses, sobra como provável diagnóstico o subtipo V hipermóvel. O tipo hipermóvel (hEDS) é considerado o subtipo mais comum e também o de apresentação geralmente mais ligeira, ainda que seja muito variável. Das três principais características da EDS, a hipermobilidade articular e hiperelasticidade da pele destacam-se na apresentação da hEDS, enquanto que a presença de fragilidade tecidular leva a que se considere outro subtipo. A grande dificuldade no diagnóstico rege-se no facto de que para este subtipo não é conhecido nenhum gene a ele associado, impedindo que se estabeleça o seu diagnóstico com o mesmo grau de confiança com que é possível para os restantes subtipos. Assim sendo, o diagnóstico assenta essencialmente em critérios clínicos que, quer seja pela subjetividade inerente à avaliação de alguns critérios, quer seja pelo facto de esta entidade ser bastante variável na sua apresentação, não são fidedignos o suficiente para garantirem um diagnóstico correto, o que justifica a teoria de que a EDS em geral, e a hEDS em particular, são subdiagnosticadas. Existem outras possíveis complicações associadas à hEDS, nomeadamente dores crónicas pela disfunção musculoesquelética, visto que na maioria dos casos a hipermobilidade articular é acompanhada de perda de estabilidade articular e consequente subluxação ou até luxação das articulações. Em alguns casos a hEDS pode-se apresentar com afeção

sistémica, incluindo de tecidos intestinais ou vasculares, mas com apresentações menos graves que as verificadas noutros subtipos (por exemplo, pode ocorrer dilatação da raiz da aorta mas sem risco de dissecação). (2, 3, 18)

Assim, a forma mais adequada que existe de momento para fazer o diagnóstico deste subtipo, pela falta de métodos mais rigorosos e objetivos, é verificar-se o cumprimento dos critérios definidos pela Classificação de 2017 (3). Segundo esta, o diagnóstico de hEDS depende do cumprimento de 3 critérios. O primeiro estabelece que tem que estar presente hipermobilidade articular generalizada, definida com um *score* acima de 5 em 9 na *Beighton Scoring System*. O problema deste critério é a diferença na capacidade articular considerada normal entre populações, género, faixa etária e de acordo com outros fatores. Torna-se assim difícil avaliar o que é considerado hipermobilidade, normal ou hipomobilidade, com a possibilidade de se obter um falso negativo pelo incumprimento dos critérios da escala de Beighton. O segundo critério consiste no cumprimento de dois ou mais dos seguintes sub-critérios: a) presença de pelo menos 5 características da tabela 1; b) história familiar compatível com hEDS; c) presença de pelo menos uma complicação musculoesquelética da tabela 2. Finalmente, o terceiro critério refere-se à ausência de fragilidade tecidular e a exclusão de outros diagnósticos.

1. Pele com textura invulgarmente macia ou “sedosa”
2. Hiperelasticidade da pele
3. Estrias de causa desconhecida
4. Pápulas piezogénicas bilaterais
5. Hérnias abdominais múltiplas ou recorrentes
6. Cicatrização atrófica
7. Prolapso rectal e/ou uterino de causa desconhecida
8. Sobreposição dentária e palato curto ou alto
9. Aracnodactilia
10. Razão entre a distância entre as extremidades dos membros superiores e a altura do doente maior ou igual a 1,05
11. Prolapso da válvula mitral
12. Dilatação da raiz da aorta

**Tabela 1** – Lista de critérios da Classificação de 2017 associados ao diagnóstico de hEDS.

1. Dor musculoesquelética em dois ou mais membros durante, pelo menos, 3 meses
2. Dor crónica e dispersa durante, pelo menos, 3 meses
3. Subluxações ou luxações articulares recorrentes ou instabilidade articular

**Tabela 2** – Lista de critérios de complicação musculoesquelética da Classificação de 2017 associados ao diagnóstico de hEDS.

Enquanto que a doente cumpre o critério 1, com um score de 6 na escala de Beighton, pelo critério 2 o diagnóstico seria automaticamente excluído, visto que não cumpre nenhum dos subcritérios na sua totalidade. A doente não apresenta história familiar, podendo, contudo, ser este um caso de mutação *de novo*; não se encontra patologia musculoesquelética de momento, e da tabela 1 apenas o ponto 1 e 2 estão presentes no caso da doente. Por outro lado, por razões já referidas previamente, da mesma forma que o cumprimento dos critérios não confirma o diagnóstico, o mesmo se sucede com a sua exclusão. Existem sintomas e sinais, nomeadamente a disfagia e a roncopia presentes nesta doente, que são potencialmente consideradas consequências da doença mas que não são tidas em consideração para o diagnóstico, apesar de haver uma relação já referida com a EDS, e em particular com a hEDS. Alguns estudos referem ainda que a hEDS poderá corresponder a um espectro alargado de EDS e patologia articular que não pode ser restringido a estes poucos critérios pela sua variabilidade na apresentação. Assim, ainda que os critérios não sejam cumpridos, a correlação entre os sintomas deste caso com os sintomas da hEDS é relevante o suficiente para se considerar como diagnóstico provável. (3, 15, 18)

Outro ponto a favor do diagnóstico de hEDS nesta doente é a presença do gene TNXB mutado em heterozigotia. A este associa-se a expressão da Tenascina-X, uma proteína da matriz-extracelular. Até à data não existe nenhum gene conhecido com uma relação de causalidade direta com a hEDS como existe nos outros subtipos; contudo, foi já verificada uma associação entre o gene TNXB com a EDS tipo II e a hEDS. O que se verificou é que a mutação do TNXB não se encontra necessariamente presente em todos os doentes com hEDS, não sendo inclusive uma situação comum, mas os que eram portadores apresentavam algum tipo de EDS. Os que apresentam uma mutação em homozigotia apresentam EDS tipo II, *classical-like*, um subtipo caracterizado por transmissão autossómica recessiva com fragilidade tecidular e grande facilidade de

lesão cutânea, uma característica rara na hEDS. Em contrapartida, os doentes que apresentam heterozigotia foram diagnosticados com hEDS e apresentavam valores reduzidos de expressão de TNXB. A explicação atual é que em alguns casos de hEDS estamos perante uma deficiência parcial de TNXB que desencadeia o aparecimento de uma forma de EDS mais ligeira comparativamente à da EDS tipo II presente em casos de homozigotia, onde não existe nenhum alelo não mutado para compensar este defeito. Esta heterozigotia poderá ser suficiente para desencadear a doença ou poderá agir apenas como um fator contribuidor para a mesma (19, 20, 21). De uma forma ou outra, este corresponde a um ponto adicional a favor do diagnóstico de hEDS neste caso clínico.

Nesta situação é preciso ainda considerar diagnósticos diferenciais que possam justificar a sintomatologia, tais como a Síndrome de Marfan, Síndrome de Loeys-Dietz ou *Cutis Laxa*. Contudo, estas e muitas outras doenças do tecido conjuntivo habitualmente apresentam-se com manifestações sistémicas mais graves e características mais específicas. As Síndromes de Marfan e Loeys-Dietz, por exemplo, apresentam-se geralmente com alterações estruturais esqueléticas e cardiovasculares, tornando estas hipóteses menos prováveis neste caso, ainda que para se poder definitivamente rejeitar a hipótese seria necessária confirmação genética. Caso esta doente apresentasse manifestações cardiovasculares, como dilatação aórtica, dissecção ou outras anormalidades, o que já foi avaliado por TC e angio-TC, seria necessário investigar estas doenças, pois poderiam ainda justificar a disfagia e roncopatia. Patologias como *Cutis Laxa* e outras com afeção mais cutânea não refletem as características da pele presentes na doente (nomeadamente a *Cutis Laxa*, na qual há falta de elasticidade e não o contrário como na EDS). A hEDS permanece assim como a hipótese diagnóstica que mais se assemelha ao caso da doente. (2, 4, 22)

Apesar da incerteza diagnóstica, é preciso abordar este caso com o objetivo de melhorar a qualidade de vida da doente. A principal adversidade presente neste caso, e em qualquer outro de EDS ou até mesmo nas outras patologias do tecido conjuntivo, é a ausência atual de terapêutica verdadeiramente eficaz. Não existe cura e os tratamentos disponíveis são apenas sintomáticos. O tratamento que se considera ser essencial na maioria dos casos de EDS corresponde ao uso de analgésicos e procedimentos ortopédicos, visto que a principal sintomatologia consiste na presença de dores articulares e musculo-esqueléticas, instabilidade articular e, em alguns casos, fragilidade óssea ou muscular. Por vezes a sintomatologia consegue ser atenuada com o uso



combinado de analgesia, fisioterapia e suportes articulares, e apenas em casos refratários ou considerados mais graves é que se pondera o tratamento cirúrgico. A restante terapêutica varia muito consoante o subtipo de EDS que discutimos. Em casos de EDS tipo vascular, por exemplo, há uma maior preocupação na avaliação de lesão vascular e riscos hemorrágicos, pelo que uma intervenção cardiovascular se torna mandatória. Outra perspetiva importante da intervenção na EDS consiste na prevenção do agravamento da patologia. Esta baseia-se geralmente no recurso à fisioterapia, para evitar possíveis complicações futuras com o avançar da idade numa pessoa que por si já apresenta maior risco de instabilidade articular, o uso de suportes articulares, igualmente para fortalecer as estruturas e prevenir a lesão articular, acompanhamento regular pelas especialidades médicas necessárias para cada caso e o uso de suplementos vitamínicos com o intuito de compensar os defeitos de formação dos constituintes estruturais, nomeadamente do colagénio. Infelizmente não está ainda comprovado que a suplementação tenha, de facto, um efeito positivo na progressão da doença. O prognóstico varia muito consoante o subtipo de EDS e a clínica mas, a não ser que haja envolvimento cardiovascular, este geralmente é favorável. (2, 23)

As principais queixas da doente neste caso consistem nas do foro otorrinolaringológico. A roncopia é uma entidade que pode ter diversas causas e consequências. A aparente fácil resolução desta situação com o uso das tiras nasais pela doente sugere que a principal causa assenta em alterações estruturais nasais e não noutras de causa laríngea, não necessitando de outras intervenções. A disfagia, por outro lado, já consiste numa situação mais complexa. Perante situações de disfagia de causa estrutural, associadas a patologia sem resolução espontânea ou medicamentosa, o procedimento habitual corresponde a uma intervenção cirúrgica no sentido de corrigir as alterações (geralmente obstrutivas). Em casos de disfagia funcional a intervenção é diferente, pois está dependente da causa subjacente. Por exemplo, em disfagias pós-AVC o tratamento pode ser apenas de suporte com possível resolução da sintomatologia a longo prazo ou, noutros casos, pode haver necessidade de ajuda com terapia da fala e da deglutição. Nestas situações o desenvolvimento de técnicas de deglutição e o fortalecimento dos músculos podem ser as únicas opções terapêuticas, visto que são situações onde a intervenção cirúrgica não está normalmente indicada. Este contraste entre a disfagia funcional e estrutural e a existência de uma grande variedade de causas para as mesmas justificam uma avaliação caso a caso para se estabelecer uma intervenção personalizada. Numa primeira abordagem é preciso identificar uma possível

disfagia estrutural com recurso à endoscopia, e em caso de suspeita de uma disfagia funcional deve ser feito um estudo da deglutição com observação endoscópica ou com recurso ao estudo com bário (fluoroscopia). Estes estudos da deglutição permitem observar todas as fases da mesma e avaliar os músculos e estruturas possivelmente afetadas, ajudando a estabelecer exercícios de reabilitação ou de compensação necessários para recuperar parte da função perdida ao se fortalecer a musculatura adequada. Após esta fase inicial, ao se identificar a causa da disfagia e a porção da via afetada, a melhor abordagem terapêutica já poderá ser formulada. (24, 25, 26, 27)

Apesar de estarem disponíveis várias opções terapêuticas, nenhuma destas, tanto isoladas como em conjunto, são necessariamente eficazes, podendo a abordagem cirúrgica ser por vezes nefasta. Isto destaca a importância de se planejar corretamente e com cuidado a abordagem de cada caso. A EDS é já por si pouco referenciada como causa de disfagia, ainda que não seja insignificativa a percentagem de doentes com EDS com disfagia concomitante. Contudo, o seu subdiagnóstico e a sua variabilidade clínica significam que pouco se conhece sobre as causas da disfagia (geralmente funcional) que se verifica nestes doentes, e muito menos qual a terapia mais indicada. A doente deste caso clínico aparentemente tem duas causas para a sua disfagia: o alongamento da úvula e uma possível alteração da deglutição por alterações do funcionamento da parede faríngea, o que só poderá ser confirmado após a realização de um estudo da deglutição. Se esta disfunção se confirmar, a melhor abordagem será recorrer à terapia da fala e da deglutição, promovendo uma readaptação da doente de forma a facilitar o processo de deglutição. A outra complicação presente, o alongamento da úvula, poderá ser tanto ou mais responsável pela sintomatologia do *globus* faríngeo e pela disfagia. Ainda que não necessariamente impeditiva, o alongamento desta e as suas dimensões não deixam de servir de obstáculo às primeiras fases da deglutição, surgindo como razão de queixa para a doente. Isto leva a que se considerassem duas opções terapêuticas: a realização de terapia de reabilitação na possibilidade de melhorar a disfagia sem necessidade de intervenção cirúrgica, ou a remoção ou correção da úvula (por uvulectomia, uvulopalatoplastia ou uvulofaringopalatoplastia). Contudo, é preciso ter sentido crítico e admitir que muitos dos estudos realizados com estes procedimentos cirúrgicos indicam-nos como opções terapêuticas no tratamento de patologia respiratória superior, como a síndrome da apneia obstrutiva do sono, e não necessariamente como terapêutica para a disfagia, muito menos no contexto de doença do tecido conjuntivo. Isso implica que existe a possibilidade de que esta intervenção não resolva de todo o problema presente,

mas o mesmo pode acontecer com a terapia de reabilitação. Em qualquer caso, pode-se considerar uma intervenção combinada como a melhor solução disponível para promover uma melhoria sintomática. (28, 29)

## **Conclusão**

A EDS, enquanto doença subdiagnosticada, carece de um estudo mais aprofundado para permitir uma melhor compreensão da mesma e diminuir o número de casos não diagnosticados. Falamos de um conjunto de entidades que apresentam grande variabilidade, mesmo dentro de cada subtipo, com sintomatologia por vezes pouco comum mas cujo reconhecimento faz a diferença no diagnóstico e na decisão da terapia que os profissionais de saúde podem oferecer para ajudar os portadores de EDS. Como se relata neste caso, por vezes a apresentação é atípica, manifestando-se nesta doente com disfagia como primeiro sinal de alerta, tendo levado eventualmente à ponderação diagnóstica de EDS. Este caso é ainda um exemplo representativo da importância da investigação de fatores atualmente desconhecidos para a compreensão da hEDS, o subtipo mais comum de EDS mas também o menos conhecido geneticamente. O nosso escasso conhecimento da hEDS coloca-nos a possibilidade de ter sido feito um diagnóstico errado, mas não tendo a doente a apresentação clássica de uma outra doença faz com que, por enquanto, seja difícil fazer o diagnóstico diferencial e procurar outra explicação para os sintomas. Contudo, o que não aparenta ser uma dúvida é a existência neste caso de uma doença do tecido conjuntivo, o que sugere que a melhor terapêutica disponível é aquela orientada para o tratamento sintomático. Apesar das diversas intervenções possíveis, EDS continua a não ser uma causa comum de disfagia, tornando assim mais difícil definir uma intervenção correta e orientada para esta etiologia em particular.

## Bibliografia

1. Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. and Loscalzo, J. Ehlers-Danlos Syndrome. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 19th ed. New York: McGraw Hill Education; 2018; pp.2510-2511.
2. Levy, H. P. (2004) Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews®
3. Malfait, F. et al. (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 175(1), pp.8–26.
4. Pauker, S., Stoler, J. Clinical manifestations and diagnosis of Ehlers-Danlos syndromes. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 10, 2019)
5. Liu, X. et al., (1997) Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(5), pp.1852–1856.
6. Hunter, A., Morgan, A.W. & Bird, H.A., (1998) A survey of Ehlers-Danlos syndrome: hearing, voice, speech and swallowing difficulties. Is there an underlying relationship? *Rheumatology*, 37(7), pp.803–804.
7. Nee, J.W. et al., (2017) Ehlers Danlos Syndrome is Associated with Increased Functional GI Disorders Compared to Marfan Syndrome. *Gastroenterology*, 152(5).
8. Inayet, N. et al., (2018) Gastrointestinal Symptoms in Marfan Syndrome and Hypermobile Ehlers-Danlos Syndrome. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018, pp.1–8.
9. Gaisl, T. et al., (2017) Obstructive sleep apnoea and quality of life in Ehlers-Danlos syndrome: a parallel cohort study. *Thorax*, 72(8), pp.729–735.
10. Guilleminault, C. et al., (2013) Sleep-disordered-breathing in Ehlers–Danlos syndrome (a genetic model of obstructive sleep apnea). *Sleep Medicine*, 14.
11. Preet, K. et al., (2019) Bilateral Superior Semicircular Canal Dehiscence Associated with Ehlers-Danlos Syndrome: A Report of 2 Cases. *World Neurosurgery*, 122, pp.161–164.
12. Chung, L.K. et al., (2017) Superior Semicircular Canal Dehiscence in a Patient with Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report. *Cureus*.

13. Chatzoudis, D. et al., (2015) Upper airway obstruction in a patient with Ehlers–Danlos syndrome. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 97(3).
14. Beighton, P., Solomon, L. & Soskolne, C.L., (1973) Articular mobility in an African population. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 32(5), pp.413–418.
15. Gazit, Y., Jacob, G. & Grahame, R., (2016) Ehlers–Danlos Syndrome—Hypermobility Type: A Much Neglected Multisystemic Disorder. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 7(4).
16. Chikamoto, N. et al., (2007) Abnormal Retinal Blood Vessels in Ehlers-Danlos Syndrome Type VI. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 51(6), pp.453–455.
17. Gharbiya, M. et al., (2012) Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *American Journal of Ophthalmology*, 154(3).
18. Castori, M., (2012) Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type: An Underdiagnosed Hereditary Connective Tissue Disorder with Mucocutaneous, Articular, and Systemic Manifestations. *ISRN Dermatology*, 2012, pp.1–22.
19. Schalkwijk, J. et al., (2001) A Recessive Form of the Ehlers–Danlos Syndrome Caused by Tenascin-X Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 345(16), pp.1167–1175.
20. Zweers, M.C. et al., (2003) Haploinsufficiency of TNXB Is Associated with Hypermobility Type of Ehlers-Danlos Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 73(1), pp.214–217.
21. Zweers, M.C. et al., (2004) Tenascin-X: a candidate gene for benign joint hypermobility syndrome and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(3), pp.504–505.
22. Meester, J.A.N. et al., (2017) Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 6(6), pp.582–594.
23. Pauker, S., Stoler, J. Overview of the management of Ehlers-Danlos syndromes. *UpToDate*. <https://www.uptodate.com> (Accessed on January 10, 2019)
24. Chhetri, D.K. & Dewan, K. Developing the Optimal Treatment Strategy for Dysphagia. In: *Dysphagia evaluation and management in otolaryngology*. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis: Elsevier; pp.99-105.

25. Chhetri, D.K. & Dewan, K. Swallowing Therapy. In: *Dysphagia evaluation and management in otolaryngology*. 1<sup>st</sup> ed. St. Louis: Elsevier; pp.193-200.
26. Hembree, A.C., (1997) Dysphagia evaluation and treatment. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 8(4), pp.185–190.
27. Speyer, R. et al., (2009) Effects of Therapy in Oropharyngeal Dysphagia by Speech and Language Therapists: A Systematic Review. *Dysphagia*, 25(1), pp.40–65.
28. Walker, R.P., (2000) Laser uvulopalatoplasty: Techniques and results. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 11(1), pp.2–6.
29. Lauretano, A.M., (2000) Uvulopalatoplasty using laser-assisted techniques. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 11(1), pp.7–11.